

Reference 16

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 04-046120

(43)Date of publication of application : 17.02.1992

(51)Int.Cl.

A61K 31/395

A61K 31/395

A61K 31/395

C12P 17/18

// C07D227/12

(21)Application number : 02-152099

(71)Applicant : KYOWA HAKKO KOGYO CO LTD

(22)Date of filing : 11.06.1990

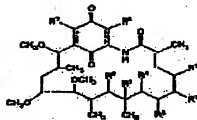
(72)Inventor : SANO HIROSHI
TAMAOKI TATSUYA
OMURA SATOSHI

(54) ARTERIALIZATION INHIBITING AGENT

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a low toxic arterIALIZATION-inhibiting agent containing a herbimycin derivative as an active ingredient.

CONSTITUTION: The objective agent contains a compound of formula I (R1, R2 are Cl or both are bonded to each other, when R1, R2 are Cl, R3 and R4, R5 and R6 both are bonded to each other, R7, R8 are H; when R1 and R2 are bonded to each other, R3 is OCH3, Cl, R7 is H, group of formula II, R3 is H, Br, R4 is OCONH2, R5 and R6 form O or a bond together, or R4 and R5 form O-CO-O together and R6 is Br) as an active ingredient. The compound is useful for preventing or treating various diseases caused by the abnormal multiplication of blood vessels, such as rheumatic arthritis, diabetic retinopathy, immature baby retinopathy, senile macular degeneration and excessive cicatrix formation when wound is healed.



Reg. 16

⑩ 日本国特許庁 (J P)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A) 平4-46120

⑬ Int. Cl. ⁵

A 61 K 31/395

識別記号

ABG
ABE
ABL

庁内整理番号

7475-4C

⑭ 公開 平成4年(1992)2月17日

// C 12 P 17/18
C 07 D 227/12

8931-4B
6701-4C

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全5頁)

⑮ 発明の名称 血管新生抑制剤

⑯ 特 願 平2-152099

⑰ 出 願 平2(1990)6月11日

⑱ 発 明 者 佐 野 浩 東京都町田市玉川学園7-19-16

⑲ 発 明 者 玉 沖 達 也 東京都町田市本町田2662-13

⑳ 発 明 者 大 村 智 東京都世田谷区瀬田5-12-7

㉑ 出 願 人 協和醗酵工業株式会社 東京都千代田区大手町1丁目6番1号

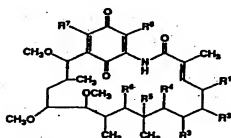
明 細 書

1. 発明の名称

血管新生抑制剤

2. 特許請求の範囲

一般式 (1)



(式中、R¹およびR²はCまたは一線になって結合を表わし、R³およびR⁴がCの場合、R³とR⁴およびR⁵とR⁶はそれぞれ一線になって結合を表わし、R⁷およびR⁸はRを表わす。R⁹およびR¹⁰が一線になって結合を表わす場合、R¹¹はOCH₃またはCを表わし、R¹²はHまたはH—△を表わし、R¹³はHまたはBrを表わし、R¹⁴、R¹⁵およびR¹⁶は、R¹⁷がCONH₂の

場合R¹⁸およびR¹⁹が一線になって—O—または結合を表わし、R²⁰およびR²¹が一線になって—O—C(=O)—O—を表わす場合、R²²はBrを表わす。) で表わされるハービマイン誘導体を含む成分とする血管新生抑制剤。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、血管新生抑制剤に関する。血管新生抑制剤は、血管の異常増殖によって発症する疾患、たとえばリュウマチ性関節炎、糖尿病性網膜症、末梢神経障害、老人性黄斑部変性、封鎖治療時の通眼膜形成の予防または治療薬として期待される。

従来の技術

血管新生抑制作用を有する物質としては、たとえばメドロキシプロゲステロン、酸化還元酵素、牛乳骨粗抽出液などが知られており、またコラーゲンとヘパリンの併用によって、血管新生を抑制することができることも知られている。

ハービマインはアンサマイシン系抗生物質に分類される抗生物質で除菌活性、抗タバコモザイクウイルス活性およびP388ロイキミア、B16

メラノーマ、L1210 ロケミア、ルイス・ラング・カルシノーマ、エーリッヒ・アサイテス・カルシノーマなどを用いたマウス実験動物系において抗腫瘍活性を示すことが知られている。ある種のハービマイシンの誘導体がエーリッヒ・アサイテス・カルシノーマを用いたマウス実験動物系において抗腫瘍活性を有することが知られている〔ジャーナル・オブ・アンタイバイオティクス (J. Antibiotics) 37, 1264 (1984), 39, 415 (1986)〕。

また、ハービマイシン A およびその誘導体が癌化した細胞を正常の細胞に分化させることが知られている〔モレキュラー・アンド・セルラー・バイオロジー (Mol. Cell. Biol.), 6, 2198 (1986), ジャーナル・オブ・アンタイバイオティクス (J. Antibiotics), 41, 831 (1988)〕。

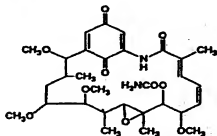
発明が解決しようとする課題

本発明の目的は医薬品として有用な新しい血管新生抑制剤を提供することにある。

を提供する。

以下に、化合物 (1) の具体例およびそれぞれの物理化学的性質を示す。

(1) 化合物 I-1



TLC Rf値: 0.51 (ベンゼン: 酢酸エチル=1:1)

融点: 138℃

旋光度: $[\alpha]_D^{25} = +126.0^\circ$ (c 0.5, CHCl₃)

紫外線吸収スペクトル: $\lambda_{max}^{CHCl_3} = 272$ (23,900)

マススペクトル: m/z 590 (M⁺, C₂₈H₃₄N₂O₈)

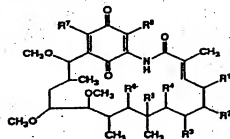
水素核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, 中): δ (ppm)

6.98 (1H, dd, J=1.0, 11.5 Hz), 6.59 (1H, dd, J=2.0, 2.0 Hz), 6.46 (1H, dd, J=11.5, 11.5 Hz),

5.80 (1H, dd, J=11.5, 11.5 Hz), 4.56 (1H, d, J=

課題を解決するための手段

本発明によれば、一般式 (1)

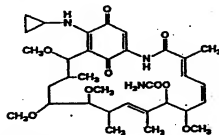


(式中、R¹およびR²はCまたは一絡になって結合を要し、R¹およびR²がCの場合、R³とR⁴およびR⁵とR⁶はそれぞれ一絡になって結合を要し、R¹およびR²はHを要す。R¹およびR²が一絡になって結合を要する場合、R³はOCH₃またはCを要し、R⁴はHまたはNH-△を要し、R⁵はHまたはBrを要し、R⁶、R⁷およびR⁸は、R⁹がCONH₂の場合R⁹およびR¹⁰は一絡になって-σ-または結合を要し、R⁹およびR¹⁰が一絡になって-O-CO-O-を要する場合、R⁹はBrを要す。) で表わされるハービマイシン誘導体を有効成分とする血管新生抑制剤

11.5 Hz), 4.17 (1H, m), 2.96 (1H, d, J=9.0 Hz),

1.33 (3H, t)

(2) 化合物 I-2



TLC Rf値: 0.60 (ベンゼン: 酢酸エチル=1:1)

旋光度: $[\alpha]_D^{25} = -138.0^\circ$ (c 0.2, CHCl₃)

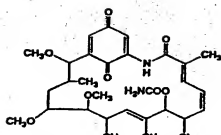
紫外線吸収スペクトル: $\lambda_{max}^{CHCl_3} = 245$ (12,000)

マススペクトル: m/z 629 (M⁺, C₂₈H₃₄N₂O₈)

水素核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, 中): δ (ppm)

7.60 (1H, brd), 6.48 (1H, m), 4.48 (1H, brs)

(3) 化合物 1-3



TLC Rf値: 0.63 (ベンゼン: アセトン=7:3)

融点: 188℃ (分解)

旋光度: $[\alpha]_D^{25} = +54^\circ$ (c 0.5, CHCl₃)

紫外線吸収スペクトル: $\lambda_{max}^{CHCl_3} = 232$ (18,500)

高分解能マススペクトル: m/z 578, 239

(C₂₃H₂₃ClH₂O₅としての計算値 578, 239)

水素核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, 中):

δ (ppm) 7.23 (1H, d, J=2.3Hz), 6.60 (1H, dd, J=2.3, 3.0Hz), 5.89 (1H, dd, J=7.6, 1.6Hz), 5.80 (1H, brs), 5.51 (1H, qd, J=1.0, 7.1Hz), 5.10 (1H, brd, J=7.6Hz), 4.50 (1H, d, J=3.0Hz), 1.66 (3H, d, J=1.1Hz)

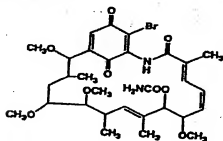
J=2.7, 10.6Hz), 4.66 (1H, dd, J=2.7, 9.8Hz), 1.75 (3H, d, J=1.3Hz)

元素分析: C 60.28, H 6.98, N 2.45, Cl 12.89

(C₂₃H₂₃ClH₂O₅としての計算値:

C 60.74, H 6.74, N 2.53, Cl 12.64

(5) 化合物 1-5



TLC Rf値: 0.45 (ベンゼン: アセトン=7:3)

融点: 178℃ (分解)

旋光度: $[\alpha]_D^{25} = +93^\circ$ (c 0.5, CHCl₃)

紫外線吸収スペクトル: $\lambda_{max}^{CHCl_3} = 258$ (18,600)

水素核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, 中):

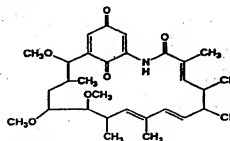
δ (ppm) 6.92 (1H, d, J=0.9Hz), 6.42 (1H, qd, J=1.1, 11.5Hz), 6.32 (1H, dd, J=11.5,

元素分析: C 60.01, H 6.92, N 2.47, Cl 12.89

(C₂₃H₂₃ClH₂O₅としての計算値:

C 60.18, H 6.80, N 2.44, Cl 12.85

(4) 化合物 1-4



TLC Rf値: 0.80 (ベンゼン: アセトン=7:3)

融点: 199℃ (分解)

旋光度: $[\alpha]_D^{25} = +99^\circ$ (c 0.5, CHCl₃)

紫外線吸収スペクトル: $\lambda_{max}^{CHCl_3} = 271$ (23,500)

高分解能マススペクトル: m/z 553, 200

(C₂₃H₂₃ClH₂O₅としての計算値 553, 200)

水素核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, 中):

δ (ppm) 7.33 (1H, d, J=2.5Hz), 6.63 (1H, dd, J=2.0, 2.5Hz), 6.55 (1H, d, J=13.5Hz), 5.86 (1H, dd, J=9.8, 13.5Hz), 4.99 (1H, dd,

11.5Hz), 5.30 (1H, dd, J=10.6, 11.5Hz),

5.28 (1H, qd, J=1.0, 9.8Hz), 5.03 (1H, d,

J=9.4Hz), 4.49 (1H, dd, J=0.9Hz), 4.00

(1H, dd, J=9.1, 10.6Hz), 3.18 (1H, dd,

J=1.6, 10.0Hz), 2.25 (1H, m), 1.26 (3H, d,

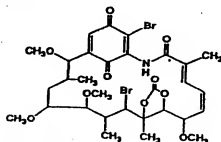
J=1.0Hz)

元素分析: C 54.89, H 6.32, N 2.46, Br 12.68

(C₂₃H₂₃BrH₂O₅としての計算値:

C 55.20, H 6.34, N 2.49, Br 12.10

(6) 化合物 1-6



TLC Rf値: 0.84 (ベンゼン: アセトン=7:3)

融点: 132℃ (分解)

旋光度: $[\alpha]_D^{25} = +83^\circ$ (c 0.5, CHCl₃)

時間平均4-46120 (4)

30秒注射として加えこへ化合物 (1) を溶解させ、これを1~1000mg/kg、1日1~3回で静脈内あるいは皮下に投与する。

化合物 (1) は血管新生作用を有し、ハートンと比較して低毒性である。また化合物の

一部はハートンが示すような血管の血管に対して作用がないことから、血管の異常増殖によって発症する種々の疾患たとえば、リウマチ性関節炎、糖尿病性網膜症、末期腎臓病、老人性痴呆症、封鎖性肺病、封鎖性肺病などに

有用である。次に化合物 (1) の毒性および薬理作用について、試験例で説明する。

試験例1

急性毒性試験

6週齢、雄のD.Y.マウス (25±1g、1群3匹) に、2%のブドウ糖を含む生理食塩水に溶解した試験化合物を腹腔内に投与し、24時間後の生存率から50%生存投与量 (LD₅₀) を上げ下げ法で算出した結果、化合物 (1) はいす

らLD₅₀ > 200 mg/kgであった。

試験例2

糖尿病の糖尿病鼠内の血管新生に対する抑制作用

エックス法 (X-ray method) (エクス・ラジエーション・パトロジー (Experimental Pathology) 39, 143 (1986)) に従い、糖尿病鼠内の血管新生

に対する化合物 (1) の作用を調べた。

10~20個の4.5日齢の糖尿病鼠に小欠を

開け、糖尿病鼠に糖尿病ニール・スー・スー重合体 (E440: 三井・スー・スー社製) に封入した試験化

合物を設置し、37℃で2日間静置室内で培養後、

10%のブドウ糖 (10%ブドウ糖 (Atrial 100))

と10%ブドウ糖 (10%ブドウ糖) 1mlを糖尿病鼠内に注入し、糖尿病

鼠内に新生される血管に対する試験化合物の抑制

作用の程度を調べた。

すなわち、血管形成の認められない糖尿病鼠が3=

以上の鼠を完全抑制を示した糖尿病鼠とし、抑制率

を次式で算出した。

$$\text{抑制率 (\%)} = \frac{\text{完全抑制を示した糖尿病鼠の数 (個)}}{\text{全糖尿病鼠 (個)}} \times 100$$

発明者 佐村 利

化合物(1-1)の200gをエタノール20
 lに溶解した後、シリカゲルカラム(孔径0.22
 μ)で加圧ろ過して無菌化をおこなう。得られる
 無菌溶液5.0mlを褐色バツルに分注し、常法に
 より滅菌乾燥し、50mg/バツルの凍結乾燥剤
 を得る。
 効果の概要
 本発明により、医薬品として有用な新しい血管
 新生抑制剤が提供される。

特許出願人(102) 協和薬工業株式会社
 代表者 加藤 伸 夫

表 1

化合物	投与量 (mg/個)	抑制率 (%)	既存血管に 対する作用
1-1	0.1 1.0 10.0	1.2 1.0 1.0	+
1-2	0.01 0.1 1.0 10.0	2.0 5.0 8.0 10.0	+
1-3	0.1 1.0 10.0	1.2 5.0 10.0	+
1-4	0.1 1.0 10.0	1.2 6.5 10.0	+
1-5	0.01 0.1 1.0 10.0 30.0 35.0	1.0 3.0 3.5 3.0 3.0	-
1-6	0.01 0.1 1.0 10.0 30.0 35.0	1.0 3.0 3.0 3.0 3.0	-
ハニマ	0.01 0.1 1.0 10.0	0.0 0.1 0.5 1.0	+

以下に本発明を実施例で示す。